



# BUAP

Facultad de Medicina

Hospital Regional de Alta especialidad ISSSTE Puebla

**“Prevalencia y factores asociados a resistencia bacteriana del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla de 2020-2021”**

Tesis para obtener el Diploma de Subespecialidad en:  
Medicina del Enfermo en Estado

Critico Presenta:

Dra. Tania Torija Ortega

Director de Tesis:

Dr. Sergio Reyes Inurrigarro

Asesores:

M.D,Ph.D José Luis Gálvez Romero

Q.F.B. Guadalupe Jiménez Flores

CVU: 1290852

H. Puebla de Zaragoza, Puebla 2023





**Facultad de Medicina**

**Hospital Regional de Alta especialidad ISSSTE Puebla**

**“Prevalencia y factores asociados a resistencia bacteriana del grupo ESKAPE  
en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 en la unidad de cuidados  
intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla de 2020-2021”**

**Tesis para obtener el Diploma de Subespecialidad en:**

**Medicina del Enfermo en Estado**

**Critico Presenta:**

**Dra. Tania Torija Ortega**

**Director de Tesis:**

**Dr. Sergio Reyes Inurrigarro**

**Asesores:**

**M.D,Ph.D José Luis Gálvez Romero**

**Q.F.B. Guadalupe Jiménez Flores**



**Número de registro de protocolo: 102.2022**

**H. Puebla de Zaragoza 2022 Puebla**

## HOJA DE FIRMAS

---

**Dr. Arsenio Torres Delgado**

**Director Médico**

---

**Mtro. Mario Alberto Sorcia Aguilar**

**Coordinador de Enseñanza e  
Investigación**

---

**Dr. Sergio Reyes Inurrigarro**

**Director de Tesis**

---

**M.D.- Ph. D. José Luis Gálvez  
Romero**

**Asesor Metodológico**

---

**Q.F.B. Guadalupe Jiménez Flores**

**Asesora Experta**

---

**Dra. Tania Torija Ortega**

**Tesista**

## **AGRADECIMIENTOS**

Agradezco a Dios y a la vida por permitir las condiciones para realizar esta mis subespecialidad que ha sido mi sueño desde inicios como médico y que había olvidado hacía varios años.

Agradezco a todas las personas que se han cruzado en mi vida, especialmente a aquellas que me lograron sacar de mi zona de confort y que me han impulsado a crecer en lo personal, espiritual y que se ha reflejado en mi desempeño profesional.

Agradezco a mi familia por entender mi ausencia para con ellos, por seguir amándome y apoyándome a pesar de que no entienden mi labor.

Agradezco a mis amigas, especialmente a Deni, Rosy, Monti y Esme porque han sido mi sostén en mis momentos de perturbación, por cuidarme en la enfermedad y por darme tanto cariño.

Agradezco a mis maestros al Dr. Sergio Reyes y al Dr. Rafael Lara son personas excepcionales en todos los sentidos y han sido parte crucial en mi formación como intensivista. Agradezco a la Dra. Lulú Salomón que me ha soportado como pupila, también agradezco las lecciones de vida y la amistad que me ha brindado.

Quiero agradecer especialmente al Dr. José Luis Gálvez por su ayuda en la elaboración de este trabajo y quiero pedir eternamente perdón por no ponerlo en mi tesis anterior.

Dedico este logro a mis pacientes de COVID, siempre lamentaré no haber hecho más por ustedes.

## Contenido

Resumen: .....	4
Introducción .....	5
Antecedentes.....	7
Planteamiento del problema .....	16
Objetivos.....	18
Material y métodos.....	20
Resultados:.....	21
Discusión: .....	30
Conclusión .....	33
Bibliografía.....	35

**Resumen:**

**Antecedentes:** El descubrimiento de antibióticos limitó la mortalidad de enfermedades infecciosas a través de la historia; sin embargo, la resistencia bacteriana a los antibióticos un problema de preocupación a nivel mundial. En su evolución las bacterias en especial las del grupo ESKAPE han creado mecanismos super avanzados de resistencia en algunas ocasiones a la mayoría de los antibióticos descubiertos hasta ahora por el hombre, dejando sin posibilidades terapéutica a aquellos que se infectan. Se ha observado que el mal uso de los antibióticos ha propiciado que esta resistencia sea de mayor proporción aumentando la morbimortalidad.

**Objetivo:** Determinar la prevalencia y los factores asociados a la resistencia bacteriana del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla de 2020-2021.

**Material y Métodos:** Estudio de prevalencia, descriptivo, observación, transversal y retrolectivo. Se incluyó a hombres y mujeres mayores de dieciocho años, con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, confirmado mediante PCR; y que hayan ingresado en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla en el periodo de abril de 2020 a abril de 2021. Se obtuvo la información de los expedientes clínicos y la plataforma institucional de laboratorio.

**Resultados:** Se estudiaron 103 pacientes ingresados a UCI con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, en el periodo de 2020 a 2021; se identificaron 54 bacterias con diferente grado de resistencia XDR 12%, MDR 9%, PDR 7%. Se encontró sobreinfección bacteriana en el 34% de los pacientes, y se administró antibióticos en el 98% de los casos.

**Conclusión:** Encontramos porcentajes de resistencia similares a los de la literatura actual, sin embargo, pudimos establecer un algoritmo para predecir resistencia bacteriana para PDR.

## Introducción

La ausencia de terapias específicas en contra del SARS-CoV-2, el miedo de coinfecciones e infecciones secundarias por bacterias típicas y atípicas, además de un cuadro clínico inespecífico que causó desconcierto en los médicos; propició a que se iniciara de manera generalizada la terapia con antibióticos como parte del tratamiento contra la infección por SARS-CoV-2.

Los reportes recientes en la literatura indican que la incidencia y prevalencia de coinfecciones e infecciones secundarias, así como de infecciones atípicas, son bajas comparadas con el elevado uso de antibióticos.

Con esta práctica se pronostica que existan repercusiones en el desarrollo de multirresistencia de los microorganismos, dejándonos en el futuro sin alternativas terapéuticas.

A nivel mundial un grupo de bacterias denominado ESKAPE, que está formado por *Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y *enterobacter spp*; causan preocupación a nivel mundial, ya que muestran diferentes grados de resistencia a antibióticos.

Lo anterior, resulta preocupante ya que se espera que la infección por alguna de estas bacterias aumente las complicaciones de los cuadros comunes de infección, prolonguen los días de estancia hospitalaria y de ventilación mecánica, repercutiendo en la mortalidad y el incremento de los costos del tratamiento médico.

A nivel local, en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla, no se conoce la prevalencia y los factores asociados a resistencia bacteriana del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia y los factores asociados a la resistencia bacteriana del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla?

Esta investigación describe la prevalencia y los factores asociados a la resistencia bacteriana del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS- COV 2 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla, así como las características demográficas principales.



## **Antecedentes**

### **Antecedentes generales:**

En el año de 1910 se utilizó el primer antibiótico, la arsfenamina, comercializada con el nombre de salvarsán, utilizada para el tratamiento de la sífilis.

A partir del descubrimiento de la penicilina en 1928 por Alexander Fleming, inicia la “edad de oro” del descubrimiento de antibióticos debido al aislamiento recurrente de organismos productores de antibióticos. No obstante, no tardó mucho tiempo en reportarse los primeros informes de resistencia; para 1930 se reporta resistencia para salvarsán y en 1940 para penicilina.

La disminución del descubrimiento y desarrollo de nuevos antibióticos, el uso desmedido y la evolución de la resistencia de las bacterias a los mismos, nos ha llevado a la actual crisis de resistencia a los antibióticos.

Hutchings (2019) en su publicación “Antibióticos: pasado, presente y futuro” recalca que la mejor esperanza para desarrollar una nueva generación de fármacos antiinfecciosos son el descubrimiento de nuevos productos naturales microbianos, ya que estos no tendrían rival en su diversidad química y eficacia como antibióticos. (Matthew I Hutchings et al., 2019)

Se han intentado emplear diversas regulaciones con a la administración que permitan frenar la resistencia además de favorecer las condiciones de investigación y mercado que se necesitarían para el desarrollo de nuevos antibióticos.

Para Van der Meer (2014) la creación mejorada de antibióticos depende de definir y validar mejores objetivos, suministrar recursos, facilitar la investigación preclínica y clínica de alta calidad, facilitar la regulación y solucionar los problemas del mercado para incentivar al sector privado; además de abordar las conexiones políticas. (van der Meer et al., 2014)

Por el momento no se cuenta con todas las condiciones necesarias para desarrollar nuevos antibióticos por lo que la solución a corto plazo es optimizar el uso, reducir la exposición innecesaria, tener una adecuada conducta y establecer

buenas prácticas en torno a la administración como lo establecen los programas de optimización de uso de antibióticos.

Brink ( 2020) en su publicación “ Buenas practicas: Toma de desiciones sobre antibioticos en UCIs”; evalua la comprensión existente de las buenas prácticas básicas que salvaguardan y promueven la toma de decisiones apropiadas sobre antibióticos, recalca que no se debe demorar el control de la fuente, ni postergar el tratamiento dirigido en pacientes con infecciones confirmadas, no utilizar los biomarcadores disponibles en la actualidad en las decisiones de comenzar o no la terapia; se debe considerar la administración por medio de la interpretación de antibiogramas acumulativos y sindrómicos específicos de la unidad, se debe ejecutar una vigilancia activa para evidenciar la prevalencia de la colonización con organismos multirresistentes, se debe evitar la terapia de combinación de rutina más allá del período empírico, recomienda que la elección de segundos agentes para el tratamiento empírico debe ser basado en antibiogramas.(Brink & Richards, 2020)

Además de considerar la adición de un segundo agente sólo si se conoce el espectro antimicrobiano antes de exponer al paciente a antibióticos, recomienda ajustar las dosis iniciales y de mantenimiento de acuerdo con los objetivos farmacocinéticos específicos, además de ajustar cada clase de antibiótico prescrito de acuerdo a la obesidad, la lipofilidad, la función renal y para la terapia de reemplazo renal continua.

Es importante que en cada unidad existan guías implementadas por los comités locales de vigilancia o programas de optimización de antibióticos para así garantizar una adecuada practica y evitar la tan temida multirresistencia.

Karam (2016), en su publicación “Estrategias antibioticas en la era de multiresistencia”, menciona que nos encontramos en el punto donde la multirresistencia de bacterias supera el descubrimiento de nuevas terapias antimicrobianas por lo que debemos reducir la prescripción innecesaria de antibióticos, optimizar las medidas de control para minimizar el riesgo de

propagación de bacterias resistentes, encontrar formas novedosas de detectar patógenos de manera temprana, esto para prevenir la propagación de patógenos multirresistentes y así dirigir una terapia antibiótica de manera más efectiva.(Karam et al., 2016)

Solomon (2014) menciona que un factor importante para detectar la aparición y propagación de la resistencia es identificar la causa de los fracasos inesperados del tratamiento, por lo que se debe recopilar, examinar y divulgar la información sobre infecciones resistentes y prevalencia de microorganismos multirresistentes para la toma de decisiones clínicas y de salud pública.(Solomon & Oliver, 2014)

### **Antecedentes específicos:**

En diciembre de 2019 se reporta por primera vez una nueva infección caracterizada por presentar un síndrome respiratorio agudo severo, identificando al agente causal denominado SARS-CoV-2, que provoca una enfermedad denominada COVID-19.

El tratamiento contra el virus ha sido empírico e incluso experimental por sus características sin precedentes. Una propuesta al inicio de la pandemia fue el uso de antibióticos como inmunomoduladores, esto sostenido por algunos estudios que reportaron disminución de la mortalidad por esta característica.

Lauriola (2020), en su estudio “Efecto de la terapia combinada de hidroxiquina y azitromicina sobre la mortalidad en pacientes con COVID-19”, realizó un estudio de cohorte retrospectivo donde incluyó a 377 pacientes ingresados por esta enfermedad y encontró reducción de mortalidad en aquellos pacientes que fueron tratados con hidroxiquina y azitromicina. (Lauriola et al., 2020)

Este tipo de resultados impulsaron a los médicos a indicar de forma indiscriminada estos antibióticos con la finalidad de tratar de mejorar la situación clínica de los pacientes.

Del mismo modo, se han realizado estudios en los que se detallan los efectos adversos de estos antibióticos, por ejemplo, el artículo de Chorin (2020), un estudio retrospectivo que incluyó 251 pacientes con infección por SARS-CoV-2 que fueron tratados con hidroxiquina y azitromicina, se encontró prolongación del intervalo QT, como efecto adverso, demostrando el incremento del riesgo de padecer una arritmia letal con esta combinación de fármacos.

Además de efectos adversos, se reportaron coinfecciones en pacientes con COVID-19 por superbacterias con resistencia a azitromicina y a otros antibióticos Mirzaei (2020) menciona que entre el 30 y 40% de los agentes bacterianos ya son resistentes a azitromicina y recalca que el uso excesivo de este u otros fármacos ocasionan que sean menos efectivos contra estas bacterias. (Mirzaei et al., 2020)

Majumder (2020) en su artículo “Administración de antibióticos: lucha contra la resistencia de los antibióticos y protección de la salud pública mundial”, prevé que el aumento y el uso indiscriminado de antibióticos durante la pandemia de COVID-19 aumentará la resistencia, teniendo un impacto en los resultados clínicos, ocasionando más muertes; además de un impacto económico generado por infecciones resistentes a múltiples fármacos. (Majumder et al., 2020)

La información ha sido cambiante en el transcurso de la pandemia, lo cierto es que se siguen realizando esfuerzos para desarrollar nuevas estrategias para el tratamiento de COVID-19, entre ellas el desarrollo de vacunas que promete disminuir la infección, así como la gravedad de esta enfermedad.

Por otro lado, con respecto a la prescripción de antibióticos en coinfecciones e infecciones secundarias en pacientes con COVID-19, Langford (2020) en un metaanálisis identificó coinfección bacteriana en el 3,5 % de los pacientes e infección bacteriana secundaria en el 14,3 %, la infección bacteriana fue más frecuente en pacientes en estado crítico. (Langford et al., 2020)

Dando seguimiento a este fenómeno, el mismo Langford (2021) en su publicación “Prescripción de antibióticos en pacientes con COVID-19: revisión rápida y metaanálisis” encontró que la prevalencia de prescripción de antibióticos fue de 71,6%, mientras que la coinfección bacteriana de del 8,8%; denotando que el uso de antibióticos no se encuentra justificado ante la baja prevalencia de coinfecciones e infecciones secundarias. (Langford et al., 2021)

Moolla (2021) en su artículo “Infección bacteriana, uso de antibióticos y COVID-19: lecciones de la unidad de cuidados intensivos”, investigó en 363 pacientes la frecuencia, el perfil y los resultados relacionados con los patógenos bacterianos aislados en pacientes ingresados a UCI con neumonía grave por COVID-19 encontrando a *Acinetobacter baumannii*, *Klebsiella* y *estafilococos coagulasa negativo*, dentro de las bacterias más frecuentes y no encontró asociación entre mortalidad y el uso temprano de antibióticos empíricos. (Moolla et al., 2021)

Senok (2021) en un estudio retrospectivo analizó a 29802 pacientes hospitalizados por COVID-19, encontrando 392 (1.3%) con coinfección confirmada; los patógenos más comunes en los primeros cultivos fueron: *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella neumonía*, y *Escherichia coli*; y en cultivos posteriores: *Stenotrophomona maltofila*, *estafilococo aureus* y *Acinetobacter baumannii*, los tres principales organismos grampositivos fueron *Staphylococcus epidermidis*, *Enterococcus faecalis* y *Staphylococcus aureus*. Hubo variabilidad en los niveles de sensibilidad a los antibióticos encontrando genes resistentes a carbapenémicos, genes MecA que denotan resistencia amoxicilina y penicilina, betalactamasas de espectro extendido (BLEE) y serin betalactamasas (AmpC), que denotan resistencia cefalosporinas. (Senok et al., 2021)

Varios autores han manifestado su preocupación sobre la esperada resistencia a los antibióticos desencadenada por la pandemia de COVID-19, como lo hace Yam (2020), quien recalca que se necesitan de esfuerzos globales y compromiso político a nivel nacional y colaboración del todo el mundo para abordar este problema de salud pública. (Yam, 2020)

Algunos gobiernos y organizaciones han manifestado preocupación por estos eventos, como es el caso de La Organización Mundial de la Salud (2011) quien promulgo que para el 2050 se estima que la resistencia bacteriana causará 10 millones de muertes y una reducción de entre 2-5 % del producto interno bruto en algunos países debido a esta situación.(Hsu & Koh, 2011)

En el 2013 durante el Foro Económico Mundial se equiparó este problema al mismo nivel de riesgo que la proliferación de armas de destrucción masiva y la crisis económica global.

Santajit (2016) pone de manifiesto que las infecciones que amenazan la vida humana son las de un grupo de bacterias denominado ESKAPE (*Enterococcus faecium*, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Acinetobacter baumannii*, *Pseudomonas aeruginosa* y especies de *Enterobacter*) con gran resistencia a antibióticos cuyos mecanismos de patogenicidad y resistencia

antimicrobiana están evolutivamente muy desarrolladas.(Santajit & Indrawattana, 2016)

México no es la excepción, durante la pandemia la resistencia aumentó, así lo confirma López-Jácome (2022), que evaluó los cambios en la resistencia a los antimicrobianos durante la pandemia causada por SARS-CoV-2. Los datos se compararon en dos periodos (2019 vs 2020), en muestras de sangre aumentó la resistencia a oxacilina (15,2% vs 36,9%), eritromicina (25,7% vs 42,8%) y clindamicina (24,8% vs 43,3%); para *Staphylococcus aureus* , para imipenem (13% vs 23,4%) y meropenem (11,2% vs 21,4%), para *Klebsiella pneumoniae* ,en todas las muestras aumentó la resistencia a ampicilina y tetraciclina para *Enterococcus faecium*, en cefepime, meropenem, levofloxacino y gentamicina para *Escherichia coli* y en piperacilina-tazobactam, cefepima, imipenem, meropenem, ciprofloxacina, levofloxacina y gentamicina para *Pseudomonas aeruginosa*. (López et al., 2022)

En su trabajo de tesis doctoral, López (2019) en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, que se realizó en el periodo de 16 de abril al 30 de julio en 2015, se aislaron e identificaron cepas de *P. aeruginosa*. De los 59 aislados se encontró resistencia a B-lactámicos en 55%, aminoglucósidos en 66% y quinolonas 69%. 41 (69%) cepas fueron MDR y/o resistencia a carbapenémicos, con los siguientes porcentajes de resistencia ticarcilina 74%, imipenem 69%, ciprofloxacino 69%, norfloxacina 69%, meropenem 68%, gentamicina 68%, tobramicina 66%, amikacina 63%, cefepime 61%, ceftazidima 59%, piperacilina 47%, aztreonam 41%, piperacilina/tazobactam 24%.(López, A., 2019)

Actualmente no se conoce todo el impacto que ha tenido la pandemia por COVID-19 en la resistencia bacteriana, especialmente en el grupo ESKAPE, por lo que es necesario tomar con precaución la administración de antibióticos. Es de primordial importancia esclarecer los factores asociados a la resistencia y seguir al pie de la letra las indicaciones de los comités de optimización en el uso de antibióticos.

Huttner (2020) sugiere una serie de propuestas respecto al uso de antibioticos en pacientes enfermos por COVID-19 hasta que no haya mejor evidencia disponible:

1.- Los antibióticos deben indicarse para los pacientes con presentaciones graves (aquellos con alto consumo de oxígeno y datos insuficiencia respiratoria progresiva). Los biomarcadores como la proteína C reactiva y procalcitonina pueden desempeñar un papel importante en la decisión de suspensión de antibióticos, pero esto requiere más investigación.

2.- Si se inicia el tratamiento con antibióticos, es recomendable tomar pruebas microbiológicas.

3.- El tratamiento con antibióticos debe reevaluarse rápidamente y suspenderse lo antes posible si la probabilidad de sobreinfección bacteriana se considera baja.

4.- Si se continúa con el tratamiento antibiótico, se debe cambiar a tratamiento oral rápidamente si el paciente es capaz de tomar medicación oral.

5.- La duración del tratamiento con antibióticos no debe prolongarse más de 5 días en la mayoría de los casos.

6.- Si se consideran los antibióticos, un B-lactámico que cubra para *S. pneumoniae* y *S. aureus*, sensible a la penicilina debe ser la primera opción (la cobertura atípica de rutina no parece estar justificada dada la baja probabilidad de sobreinfección con patógenos atípicos).

7.- Para los pacientes en UCI que requieren ventilación mecánica, se deben aplicar las medidas estándar para prevenir la neumonía asociada al ventilador (NAV) y otras infecciones relacionadas con la atención médica.

8.- Los datos anecdóticos sobre el impacto de la azitromicina en la carga viral del SARS-CoV-2 no justifican la administración rutinaria de este antibiótico antes de que se completen los ensayos de confirmación.

9.- No se deben administrar antibióticos de forma "profiláctica" para prevenir la neumonía bacteriana.

10.- Si durante el tratamiento con COVID-19 ocurre un empeoramiento respiratorio secundario, se debe reconsiderar el uso de antibióticos después de tomar cultivos



y realizar diagnósticos radiológicos. Tomar en cuenta que puede ser que el empeoramiento secundario comúnmente visto en el día 7-9 es, en la mayoría de los casos, probablemente atribuible a la fase hiperinflamatoria más que a una sobreinfección bacteriana.

11.- Se debe tener en cuenta que incluso durante la pandemia de COVID-19 los pacientes presentarán otras infecciones y éstas deben ser consideradas en el diagnóstico diferencial (especialmente en ancianos) y manejarse de acuerdo con las pautas establecidas.

12.- Deben promoverse recomendaciones nacionales que tengan en cuenta esta perspectiva de rectoría, así como el intercambio de mejores prácticas.(Huttner et al., 2020)

## **Planteamiento del problema**

La incertidumbre y miedo que se vivió al inicio de la pandemia por SARS-CoV-2, la ausencia de antivirales y de un tratamiento eficaz contra esta enfermedad contribuyó a la prescripción extendida e indiscriminada de antibióticos.

Precedente a la pandemia, el desarrollo de resistencia a los antibióticos ya era un tema preocupante a nivel internacional, ya que cada vez existen microorganismos multirresistentes, quedándonos sin alternativas de tratamiento ante estos e incrementando la tasa de mortalidad en los pacientes críticamente enfermos

En la unidad de cuidados intensivos la infección que predomina en la mortalidad es a nivel respiratorio por alteraciones que puede presentar a nivel orgánico generando de forma indirecta incremento en los días de ventilación mecánica, días de estancia, costos en general.

Actualmente existe información acerca de la baja prevalencia e incidencia de las coinfecciones e infecciones secundarias en pacientes con COVID-19. No obstante, la prescripción empírica de antibióticos se llevó a cabo en una alta proporción sin lograr justificar su aplicación en la mayoría de los casos.

El grupo ESKAPE causa preocupación a nivel internacional, está formado por bacterias con un alto grado de resistencia a antibióticos que pudo modificarse por el mal empleo o empleo desmedido de antibióticos durante la pandemia.

Ante esta conducta de los médicos resulta difícil predecir el impacto en los resultados que esta pandemia puede tener en los programas de administración de antibióticos, los daños colaterales y las tasas a largo plazo de resistencia a los antibióticos.

A nivel local, en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla, no se conoce la prevalencia y factores asociados a resistencia bacteriana del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS-COV 2.

Por lo que surge la siguiente pregunta de investigación:

¿Cuál es la prevalencia y los factores asociados a la resistencia bacteriana del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS- COV 2 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla?

## **Objetivos**

### **Objetivo general:**

Determinar la prevalencia y los factores asociados a resistencia bacteriana del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la unidad de cuidados intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla de 2020-2021.

**Objetivos específicos:**

- Identificar las pautas de inicio de prescripción de antibióticos.
- Identificar las pautas de escalamiento y desescalamiento de antibióticos.
- Identificar la prevalencia de coinfección e infección secundaria pulmonar.
- Identificar las características demográficas de la población estudiada.
- Asociar los diversos factores (inicio de tratamiento, dosis de antibiótico, días de tratamiento con antibiótico, monoterapia o terapia combinada) con el perfil de resistencia microbiana.

## **Material y métodos**

Se incluyó en el estudio a hombres y mujeres mayores de dieciocho años, con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, confirmado mediante PCR; y que hayan ingresado en la unidad de cuidados intensivos en el periodo de abril de 2020 a abril de 2021.

Se revisaron los expedientes clínicos, así como la información de la plataforma institucional de laboratorio de la población de estudio y se considerarán las siguientes variables: categoría de resistencia de bacterias del grupo ESKAPE aisladas en cultivos de secreción bronquial, inicio de terapia antibiótica, escalamiento, desescalamiento, leucocitosis, proteína C reactiva, procalcitonina, índice neutrófilo/linfocito, presencia coinfecciones, infecciones secundarias, monoterapia, terapia combinada, tiempo de terapia antibiótica, edad, sexo, SOFA, defunción, días de estancia en la UCI y comorbilidades del paciente.

Se excluyeron los expedientes incompletos.

Los datos de cada paciente se registrarán de forma individual en el formato de base elaborado en el programa Excel.

## Resultados:

**Durante el periodo de abril de 2020 a abril de 2021 ingresaron 121 pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-Cov-2 confirmados por PCR a la UCI en el Hospital Regional ISSSTE Puebla, de los cuales se excluyeron 18 casos por no encontrarse el expediente en archivo.**

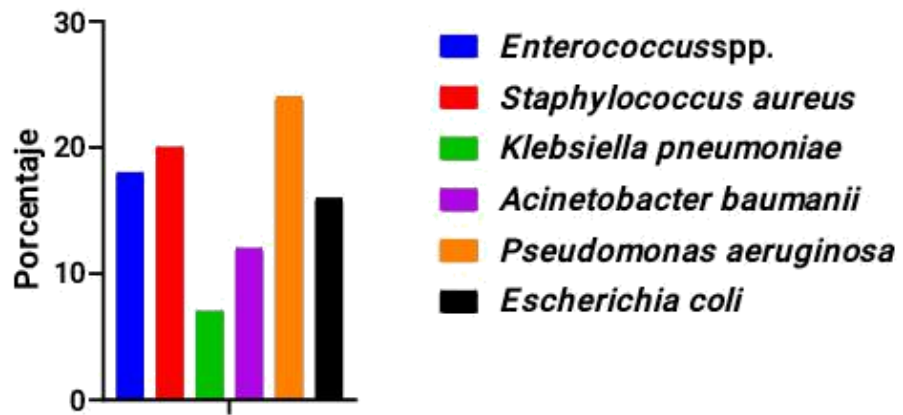
Se analizaron en total 103 casos con neumonía por SARS-Cov-2 entre ellos 37 casos con aislamiento positivo con diferentes grados de resistencia (Tabla 1).

**Tabla1. Prevalencia de resistencia de bacterias del grupo ESKAPE en neumonía por SARS-CoV-2 en la UCI del Hospital Regional ISSSTE Puebla**

<b>Variable</b>	<b>n=103</b> <b>Fcia (%)</b>
Con aislamiento	37 (38%)
Con MDR	9 (9%)
Con XDR	12 (12%)
Con PDR	7 (7%)

Se aislaron 54 especímenes en 37 casos, cabe la pena recalcar que se llegaron a encontrar hasta tres bacterias diferentes del grupo ESKAPE con antibiograma disponible en un mismo paciente. La pseudomona aeruginosa es la bacteria con la prevalencia más frecuente (Grafico 1).

**Gráfico 1. Prevalencia de bacterias del grupo ESKAPE, aisladas de pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la UCI Hospital Regional ISSSTE Puebla de 2020 a 2021**



**Se aislaron un total de 54 especímenes de 103 pacientes**

De la misma forma se analizaron los diferentes factores asociados a la prescripción, escalonamiento de antibióticos y las comorbilidades que pudieron haber influenciado la resistencia encontrada en los pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 (Tabla 2).



**Tabla 2. Características clínicas y comorbilidades de los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la UCI del Hospital Regional ISSSTE Puebla**

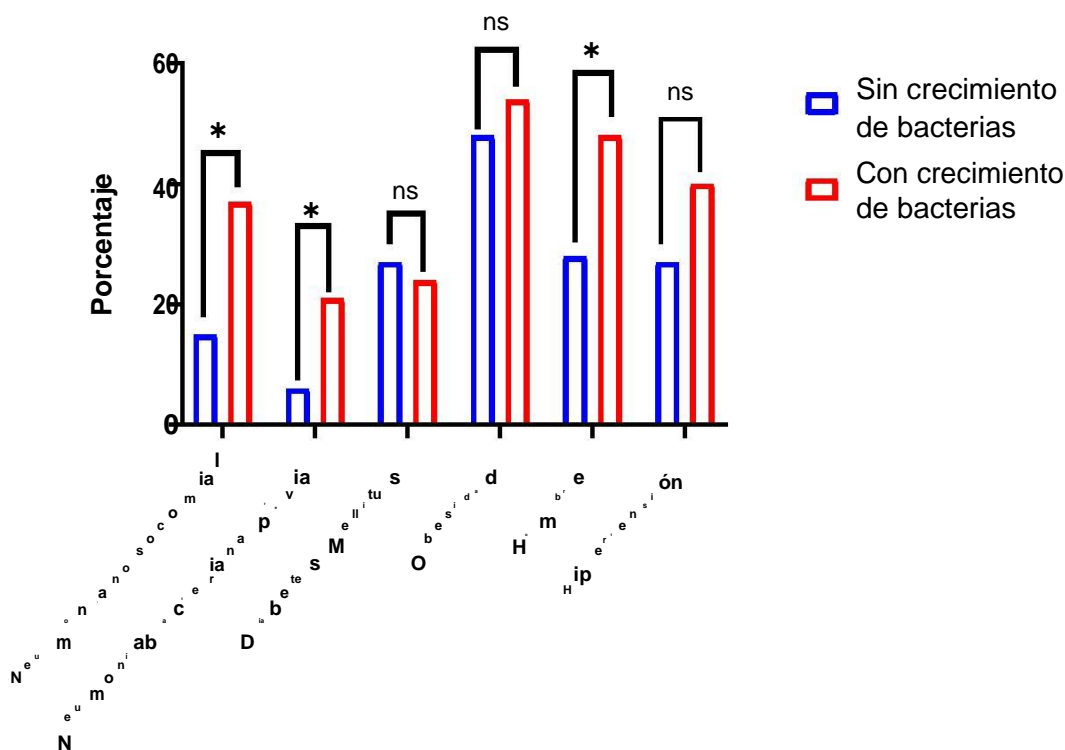
<b>Variable</b>	<b>n=103</b> <b>Fcia (%)</b>
Inicia antibiótico en UCI	10 (10%)
Inicia antibiótico antes de ingresar a UCI	91 (90%)
Sin antibiótico	2(2%)
Con monoterapia	9 (9%)
Con terapia combinada	92(89%)
Indicación de escalonamiento:	
- Mala evolución	53(52%)
- Leucocitosis	19 (19%)
- Procalcitonina elevada	2 (2%)
- Elevación de proteína C	6 (5%)
- Identificación de germen en cultivo	23(22%)
Descalonamiento	41 (40%)
Coinfección	42 (40%)
Sobreinfección bacteriana	35 (34%)
Requirió intubación	93(90%)
Mujer	37 (36%)



La mortalidad global por neumonía por SARS-Cov-2 fue de 65%, de los cuales el 21% está relacionado a droga resistencia en la unidad de los cuidados intensivos de Hospital Regional ISSSTE Puebla.

Los factores asociados con aislamiento de bacterias drogo resistentes del grupo ESKAPE en Hospital Regional ISSSTE Puebla en pacientes con neumonía SARS-Cov2 fueron: Ser hombre con OR de 0.5 (IC 95% 0.2 a 1), neumonía bacteriana previa a su ingreso a UCI con OR 4 (IC 95% 1.1 a 14.5) y neumonía nosocomial 10.4 (IC 95% 4 a 26.9) (Grafico 3).

**Gráfico 3. Factores asociados con crecimiento bacteriano del grupo ESKAPE, en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la UCI del Hospital Regional ISSSTE Puebla, 2020 a 2021**



N= 103 pacientes  
 Chi cuadrada, \*  $p = 0.05$ , \*\*  $p = 0.002$ , \*\*\*  $p = 0.001$

Los factores asociados más significativos a resistencia bacteriana en el grupo con resistencia MDR en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 fueron aquellos con diabetes mellitus con un OR 5.5 (IC 1-31) y a aquellos a quien se les dio tratamiento dirigido con OR 5.8 (IC 1-32) Tabla 3.

**Tabla 3. Factores asociados a bacterias MDR en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la UCI del Hospital Regional ISSSTE Puebla.**

<b>Variable</b>	<b>MDR Fcia (%)</b>	<b>ORP (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>* p</b>
<b>Sin neumonía nosocomial</b>	7/12 (58)	0.6 (0.1 a 2.3)	0.4
<b>Con neumonía nosocomial</b>	11/25 (44)		
<b>Sin tratamiento dirigido según drogo sensibilidad</b>	2/10 (20)	5.8 (1 a 32.8)	0.03
<b>Con tratamiento dirigido según drogo sensibilidad</b>	16/27 (59)		
<b>Sin coinfección previa</b>	16/29 (55)	0.3 (0.05 a 1.6)	0.1
<b>Con coinfección previa</b>	2/8 (25)		
<b>Sin obesidad</b>	7/18 (38)	2.2 (0.6 a 8)	0.2
<b>Con obesidad</b>	11/19 (57)		
<b>Sin Hipertensión</b>	9/22 (40)	2.2 (0.6 a 8.2)	0.3
<b>Con Hipertensión</b>	9/15 (60)		
<b>Sin Diabetes</b>	11/28 (39)	5.4 (1 a 31)	0.04
<b>Con Diabetes</b>	7/9 (77)		

<b>Mujer</b>	7/17 (41)	1.7 (0.5 a 6.5)	0.4
<b>Hombre</b>	11/20 (55)		

\* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ . OR (Razón de Momios).

Los factores asociados más significativos a resistencia bacteriana en el grupo con resistencia XDR pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 fueron aquellos con hipertensión arterial con un OR 3.2 (IC<sub>95%</sub> 0.8-13), aquellos con coinfección previa con OR 5.7 (IC<sub>95%</sub> 1-33) y aquellos a quien se dio un tratamiento dirigido con OR 11.2 (IC<sub>95%</sub> 1.2-102) Tabla 4.

**Tabla 4. Factores asociados a bacterias XDR en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la UCI del Hospital Regional ISSSTE Puebla.**

<b>Variable</b>	<b>XDR Fcia (%)</b>	<b>ORP (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>* p</b>
<b>Sin neumonía nosocomial</b>	5/12 (41)	1.1 (0.3 a 4.4)	0.8
<b>Con neumonía nosocomial</b>	11/25 (44)		
<b>Sin tratamiento dirigido según drogo sensibilidad</b>	1/10 (10)	11.2 (1.2a 102)	0.01
<b>Con tratamiento dirigido según drogo sensibilidad</b>	15/27 (55)		
<b>Sin coinfección previa</b>	10/29 (34)	5.7 (1 a 34)	0.04
<b>Con coinfección previa</b>	6/8 (0.75)		
<b>Sin obesidad</b>	8/18 (44)	1 (0.2 a 3.3)	0.8
<b>Con obesidad</b>	8/19 (42)		

<b>Sin Hipertensión</b>	7/22 (31)	3.2 (0.8 a 13)	0.08
<b>Con Hipertensión</b>	9/15 (60)		
<b>Sin Diabetes</b>	10/28 (35)	3.6 (0.7 a 17.5)	0.1
<b>Con Diabetes</b>	6/9 (66)		
<b>Mujer</b>	8/17 (47)	0.8 (0.2 a 2.8)	0.6
<b>Hombre</b>	8/20 (40)		

\* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ . OR (Razón de Momios).

Los factores asociados más significativos a resistencia bacteriana en el grupo con resistencia PDR en pacientes con neumonía por SARS-Cov-2 fueron aquellos con neumonía nosocomial con OR 5 1.96 (IC<sub>95%</sub> 1.3 – 2.8) y a aquellos a quien se les dio tratamiento dirigido con OR 0.01 (IC<sub>95%</sub> 0.001- 0.151) Tabla 5.

**Tabla 5. Factores asociados a bacterias PDR en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la UCI del Hospital Regional ISSSTE Puebla.**

<b>Variable</b>	<b>PDR Fcia (%)</b>	<b>ORP (IC<sub>95%</sub>)</b>	<b>* p</b>
<b>Sin neumonía nosocomial</b>	0/12 (0)		
<b>Con neumonía nosocomial</b>	12/25 (60)	1.96 (1.3 a 2.8)	0.004
<b>Sin tratamiento dirigido según drogo sensibilidad</b>	9/10 (90)	0.01 (0.001 a 0.151)	0.001
<b>Con tratamiento dirigido según drogo sensibilidad</b>	3/27 (11)		
<b>Sin coinfección previa</b>	11/29 (37)	0.2 (0.03 a 2.2)	0.1
<b>Con coinfección previa</b>	1/8 (12)		

<b>Sin obesidad</b>	8/18 (44)		
<b>Con obesidad</b>	4/19 (21)	0.3 (0.1 a 1.4)	0.1
<b>Sin Hipertensión</b>	8/22 (36)	0.6 (0.2 a 3)	0.5
<b>Con Hipertensión</b>	4/15 (26)		
<b>Sin Diabetes</b>	10/28 (35)	0.5 (0.1 a 3)	0.4
<b>Con Diabetes</b>	2/9 (22)		
<b>Mujer</b>	7/17 (41)	0.5 (0.1 a 2)	0.2
<b>Hombre</b>	5/20 (25)		

\* La diferencia de frecuencias fue analizada con Chi cuadrada y se consideró significancia estadística un valor de  $p < 0.05$ . OR (Razón de Momios).

En el estudio se encontró que los días de intubación y los días de tratamiento con factores que influyen para predecir drogo resistencia, teniendo una sensibilidad del 76% y 68 %, así como especificidad del 49% y 52% respectivamente (Tabla 6)

**Tabla 6. Área bajo la curva para predecir drogoresistencia en pacientes con Neumonía por SARS COV2 del Hospital Regional ISSSTE Puebla.**

<b>Variable</b>	<b>AUC</b>	<b>IC 95%</b>	<b>Punto de corte</b>	<b>*p</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VPP</b>	<b>VPN</b>	<b>*p</b>
Días de intubación	0.73	0.63-0.84	7.5	0.001	76%	49%	47	78%	0.002
Días de tratamiento	0.72	0.62-0.82	8.5	0.001	68%	52%	45%	73%	0.04

## **Discusión:**

Este estudio incluyó 103 pacientes ingresados a UCI con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, en el periodo de 2020 a 2021; de ellos se encontró 37 pacientes con aislamiento positivo a través de cultivo de secreción bronquial, se identificaron 54 bacterias; subrayando que en algunos pacientes se aislaron hasta tres bacterias con diferentes grados de resistencia.

En este estudio el grado de resistencia con más prevalencia fue XDR con un 12%, seguido de MDR con un 9%, siendo PDR con la menor prevalencia de presentación con un 7%. Lo que concuerda con lo reportado por Loyola (2022) quien analizó a 96 pacientes infectados por SARS-CoV-2 y encontró fenotipos de resistencia confirmados por PCR a bacterias del grupo ESKAPE, con grado de resistencia MDR y XDR, específicamente *A. Baumannii* (26.4%) y *P. aeruginosa*. (9.4%); sin embargo, él no encontró especímenes PDR. (Loyola-Cruz et al., 2022)

De los 54 muestras aisladas se encontró con mayor prevalencia a *Pseudomona aeruginosa*, seguida de *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus spp*, *Escherichia coli*, *Acinetobacter baumannii* y *Klebsiella pneumoniae*; lo que concuerda con estudios como el de Baskaran (2021) quien realizó un estudio de cohorte retrospectivo en 254 pacientes con coinfección en pacientes con COVID-19, encontrando *Staphylococcus aureus* y bacterias gram negativas, en particular *Klebsiella pneumoniae* y *Escherichia coli*.

Se encontró sobreinfección bacteriana en el 34% de los pacientes, destacando que se administró antibióticos en el 98% de los casos, siendo los carbapenémicos los que más se utilizaron. Estos resultados fortalecen la presunción de que el uso indiscriminado de antibióticos durante la pandemia y probablemente tendrá una influencia negativa en el desarrollo de resistencia de antibióticos.

Se identificaron las pautas de conducta en la prescripción de antibióticos antes del ingreso y durante su estancia en la UCI, destacando el inicio de antibioticoterapia



que resultó un 91% antes del ingreso a la unidad, el criterio más importante tomado en cuenta para escalar un antibiótico hasta en el 52% fue por una mala evolución clínica del paciente, seguido del aislamiento del germen en un 22% en los pacientes con neumonía por SARS-CoV-2.

Es de considerar que la mortalidad global por neumonía por SARS- CoV-2 fue de un 65%, de los cuales el 21% estuvo asociado a drogoresistencia. Sin embargo, aún no existe información contundente para comparar estos resultados.

Cuando se analizaron los factores asociados a resistencia con los diferentes grados de resistencia, se encontró que padecer diabetes mellitus y llevar un tratamiento dirigido fue un factor asociado para MDR.

Los factores asociados a resistencia bacteriana para XDR y PDR fueron aquellos que contaban con coinfección previa y a aquellos a quien se les otorgó un tratamiento antibiótico dirigido. Lo último puede explicarse con la exposición más frecuente y a mayor cantidad de fármacos de amplio espectro.

Al realizar el área bajo la curva para predecir resistencia obtuvimos que más de 7.5 de días de intubación (sensibilidad de 76%, especificidad 49%), así como más de 8.5 días de tratamiento (sensibilidad de 68% y especificidad de 52%), pueden ser factores predictores para desarrollar una infección PDR.

Estos últimos resultados nos permitieron elaborar un algoritmo para abordar la resistencia de bacterias ESKAPE PDR que se presenta más adelante.

Es urgente desarrollar medidas que limiten la resistencia a antibióticos y frenar la evolución de estas super bacterias ya que de lo contrario la humanidad pagará el precio económico y social que esto implica.

Debemos estar abiertos a medidas alternativas para reducir el impacto de la resistencia a los antibióticos, Pedraza (2023) propone la utilización de la inmunoglobulina humana polivalente como una estrategia para potenciar los mecanismos naturales de inmunidad y así eliminar bacterias de forma segura y

fisiológica. Sin embargo, esta propuesta aún se encuentra en investigación. (Pedraza-Sánchez et al., 2023)

Hasta que no existan las condiciones necesarias para la investigación de nuevos antibióticos, reformulaciones de los ya existentes o que las nuevas alternativas sean seguras y costeables, será necesario seguir las recomendaciones de los comités locales de optimización de antibióticos, así como seguir las recomendaciones nacionales e internacionales.

## **Conclusión**

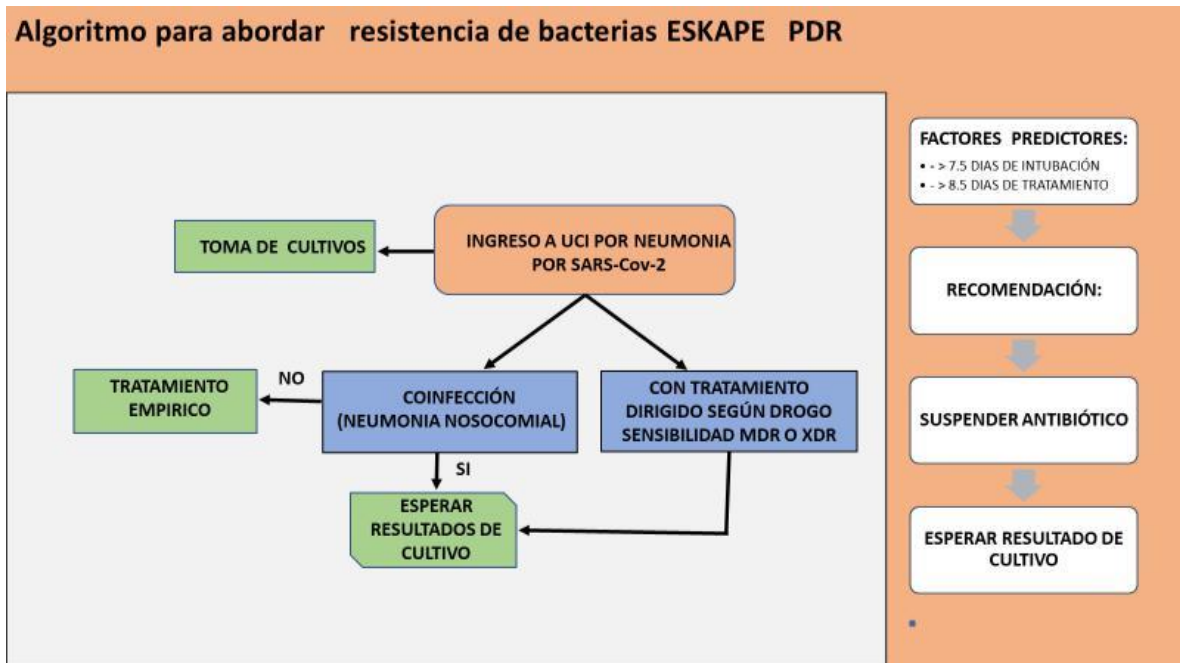
En esta tesis se determinó la prevalencia y los factores asociados a resistencia de las bacterias aisladas del grupo ESKAPE en pacientes con neumonía por SARS-CoV-2 en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Regional ISSSTE Puebla, en el periodo de 2020 a 2021, debido a que no existía un antecedente de esta información.

De acuerdo a los objetivos planteados se identificaron las pautas de conducta en la prescripción de antibióticos antes del ingreso y durante su estancia en UCI, destacando el inicio de antibióticos en un porcentaje considerable previo al ingreso a la UCI, así como el escalar tratamiento al evidenciar mala evolución; es de relevancia el considerar así como se evidenció en este estudio que las comorbilidades son un factor inherente al paciente de riesgo para la adquisición de una bacteria con un patrón de drogoresistencia, sin embargo, el resto de factores identificados poseen un carácter modificable, y dependen en su mayoría de las prácticas del manejo de antibióticos de los médicos tratantes.

Se espera que este trabajo sea el inicio de muchos otros que estudien estos y otros factores asociados a resistencia bacteriana del grupo ESKAPE, ya que este grupo de bacterias prometen ser una amenaza para la vida en los próximos años; asimismo, con este estudio pretendemos contrarrestar la mala praxis y favorecer el uso racional de antibióticos.

## Perspectivas:

Este trabajo se permitió la elaboración de un algoritmo para abordar la resistencia de bacterias ESKAPE PDR.



## Bibliografía

Brink, A. J., & Richards, G. (2020). Best practice: Antibiotic decision-making in ICUs.

*Current Opinion in Critical Care*, 26(5), 478.

<https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000752>

Chorin, E., Wadhvani, L., Magnani, S., Dai, M., Shulman, E., Nadeau-Routhier, C., Knotts, R., Bar-Cohen, R., Kogan, E., Barbhaiya, C., Aizer, A., Holmes, D., Bernstein, S., Spinelli, M., Park, D. S., Stefano, C., Chinitz, L. A., & Jankelson, L. (2020). QT interval prolongation and torsade de pointes in patients with COVID-19 treated with hydroxychloroquine/azithromycin. *Heart Rhythm*, 17(9), 1425-1433. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2020.05.014>

Hsu, L. Y., & Koh, T. H. (2011). World Health Day 2011: Combating antimicrobial resistance. *Singapore Medical Journal*, 52(4), 230-231.

Huttner, B. D., Catho, G., Pano-Pardo, J. R., Pulcini, C., & Schouten, J. (2020). COVID-19: Don't neglect antimicrobial stewardship principles! *Clinical Microbiology and Infection*, 26(7), 808-810.

<https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.04.024>

Karam, G., Chastre, J., Wilcox, M. H., & Vincent, J.-L. (2016). Antibiotic strategies in the era of multidrug resistance. *Critical Care*, 20, 136. <https://doi.org/10.1186/s13054-016-1320-7>

Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Soucy, J.-P. R., Westwood, D., Daneman, N., & MacFadden, D. R. (2021). Antibiotic prescribing in patients with COVID-19: Rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 27(4), 520-531. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.12.018>

Langford, B. J., So, M., Raybardhan, S., Leung, V., Westwood, D., MacFadden, D. R., Soucy, J.-P. R., & Daneman, N. (2020). Bacterial co-infection and secondary infection in patients with COVID-19: A living rapid review and meta-analysis. *Clinical Microbiology and Infection*, 26(12), 1622-1629. <https://doi.org/10.1016/j.cmi.2020.07.016>

Lauriola, M., Pani, A., Ippoliti, G., Mortara, A., Milighetti, S., Mazen, M., Perseghin, G., Pastori, D., Grosso, P., & Scaglione, F. (2020). Effect of Combination Therapy of Hydroxychloroquine and Azithromycin on Mortality in Patients

- López, A. (2019). *Resistencia molecular en Pseudomonas aeruginosa Multidrogoresistente*. Benemérita Universidad Autónoma de Puebla, Puebla.
- López et al. (s. f.). *Incremento de la resistencia a los antimicrobianos durante la pandemia de COVID-19: Resultados de la Red Invifar*. <https://doi.org/10.1089/mdr.2021.0231>
- Loyola-Cruz, M. Á., Durán-Manuel, E. M., Cruz-Cruz, C., Márquez-Valdelamar, L. M., Bravata-Alcántara, J. C., Cortés-Ortíz, I. A., Cureño-Díaz, M. A., Ibáñez-Cervantes, G., Fernández-Sánchez, V., Castro-Escarpulli, G., & Bello-López, J. M. (2022). ESKAPE bacteria characterization reveals the presence of *Acinetobacter baumannii* and *Pseudomonas aeruginosa* outbreaks in COVID-19/VAP patients. *American Journal of Infection Control*. <https://doi.org/10.1016/j.ajic.2022.08.012>
- Majumder, M. A. A., Rahman, S., Cohall, D., Bharatha, A., Singh, K., Haque, M., & Gittens-St Hilaire, M. (2020). Antimicrobial Stewardship: Fighting Antimicrobial Resistance and Protecting Global Public Health. *Infection and Drug Resistance*, 13, 4713-4738. <https://doi.org/10.2147/IDR.S290835>
- Matthew I Hutchings, Andrew W Truman, & Barrie Wilkinson. (s. f.). *Antibiotics: Past, present and future | Lector mejorado de Elsevier*. <https://doi.org/10.1016/j.mib.2019.10.008>
- Mirzaei, R., Goodarzi, P., Asadi, M., Soltani, A., Aljanabi, H. ali abraham, Jeda, A. S., Dashtbin, S., Jalalifar, S., Mohammadzadeh, R., Teimoori, A., Tari, K., Salari, M., Ghiasvand, S., Kazemi, S., Yousefimashouf, R., Keyvani, H., & Karampoor, S. (2020). Bacterial co-infections with SARS-CoV-2. *Iubmb Life*, 72(10), 2097-2111. <https://doi.org/10.1002/iub.2356>
- Moolla, M. S., Reddy, K., Fwemba, I., Nyasulu, P. S., Taljaard, J. J., Parker, A., Louw, E. H., Nortje, A., Parker, M. A., Lalla, U., Koegelenberg, C. F. N., & Allwood, B. W. (2021). Bacterial infection, antibiotic use and COVID-19: Lessons from the intensive care unit. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*, 111(6), 575-581.

- Pedraza-Sánchez, S., Cruz-González, A., Palmeros-Rojas, O., Gálvez-Romero, J. L., Bellanti, J. A., & Torres, M. (2023). Polyvalent human immunoglobulin for infectious diseases: Potential to circumvent antimicrobial resistance. *Frontiers in Immunology*, *13*, 987231. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.987231>
- Santajit, S., & Indrawattana, N. (2016). Mechanisms of Antimicrobial Resistance in ESKAPE Pathogens. *BioMed Research International*, *2016*, 2475067. <https://doi.org/10.1155/2016/2475067>
- Senok, A., Alfaresi, M., Khansaheb, H., Nassar, R., Hachim, M., Al Suwaidi, H., Almansoori, M., Alqaydi, F., Afaneh, Z., Mohamed, A., Qureshi, S., Ali, A., Alkhajeh, A., & Alsheikh-Ali, A. (2021). Coinfections in Patients Hospitalized with COVID-19: A Descriptive Study from the United Arab Emirates. *Infection and Drug Resistance*, *14*, 2289-2296. <https://doi.org/10.2147/IDR.S314029>
- Solomon, S. L., & Oliver, B. (2014). *Antibiotic Resistance Threats in the United States: Stepping Back from the Brink*. 89(12).
- van der Meer, J. W. M., Fears, R., Davies, D. S. C., & ter Meulen, V. (2014). Antimicrobial innovation: Combining commitment, creativity and coherence. *Nature Reviews Drug Discovery*, *13*(10), Art. 10. <https://doi.org/10.1038/nrd4448>
- Yam, E. L. Y. (2020). COVID-19 will further exacerbate global antimicrobial resistance. *Journal of Travel Medicine*, taaa098. <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa098>